Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Hensel

Mechanische Koppelungswirkungen bei der Minuten-Rhythmik glatter Muskulatur

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Christoph Riemasch
aus Breslau

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Hensel

Mechanische Koppelungswirkungen bei der Minuten-Rhythmik glatter Muskulatur

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Christoph Riemasch

aus Breslau

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 22. Febr. 1972

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. K. Golenhofen

Korreferent: Prof. Dr. med. G. Hildebrandt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	1
METHODIK	1
ERGEBNISSE	5
1) Normale Spontanaktivität der Taenia coli, mit und ohne mechanische Koppelung	5
2) Mittlere Periodendauer der Minuten-Rhythmik	7
3) Gleitende Frequenzveränderungen der Minuten-Rhythmik	8
4) Einteilung der Versuche nach dem Koppelungsverhalten	9
5) Beharrungstendenz und präautomatische Pause	16
6) Synchronisation durch Koppelung	19
7) Der Einfluß CO_2-armer Lösung auf das Koppelungsgeschehen	20
8) Die Bedeutung der Serumersatz-Salz-Lösung für Minuten-Rhythmik und Koppelungswirkungen	23
9) Koppelung mit drei Taenien	25
DISKUSSION	26
ZUSAMMENFASSUNG	27
Literaturverzeichnis	29

EINLEITUNG

Aufgrund ihrer ausgeprägten autonomen Rhythmizität ist die Taenia coli des Meerschweinchens sehr gut zur experimentellen Prüfung verschiedener Grundfragen der Spontanrhythmik geeignet. Hier wurde die Frage gestellt, ob und in welcher Weise Einzelpräparate sich gegenseitig beeinflussen und dadurch zu einer Änderung der rhythmischen Prozesse veranlaßt werden können. Dabei sollte vor allem die Bedeutung mechanischer Koppelungswirkungen (vgl. Golenhofen, 1970) wie auch die Frage geprüft werden, wieweit Modifikationen der Nährlösungen mit Veränderungen in der Manifestation der Minuten-Rhythmik auch die Koppelungswirkungen beeinflussen.

METHODIK

Die Untersuchungen wurden in 64 Versuchen an insgesamt 28 Meerschweinchen vorgenommen. Die 315 - 685 g schweren Tiere beiderlei Geschlechts wurden durch Nackenschlag und Ausbluten getötet. Zunächst wurde die Taenia libera des Caecums in möglichst ganzer Länge herauspräpariert und in Präparierlösung folgender Zusammensetzung eingebracht (mM): Na^+ 144; K^+ 5,9; Ca^{++} 3,7; Cl^- 157. In gleicher Weise wurde mit der Taenia fixa des Caecums nach vorsichtiger Freilegung derselben verfahren. Während der Präparation wurden die Taenien ständig mit Präparierlösung feucht gehalten. Für die Untersuchungen wurde jeweils ein gleichmäßig starkes Taenienstück mit einer Kaltlänge zwischen 20 und 30 mm halbiert und mit einem kurzen Faden wieder verbunden. Das so hergestellte Präparatpaar wurde, wie in Abb. 1 schematisch dargestellt, in ein mit Nährlösung perfundiertes und auf 35° C temperiertes Organbad eingebracht und auf die

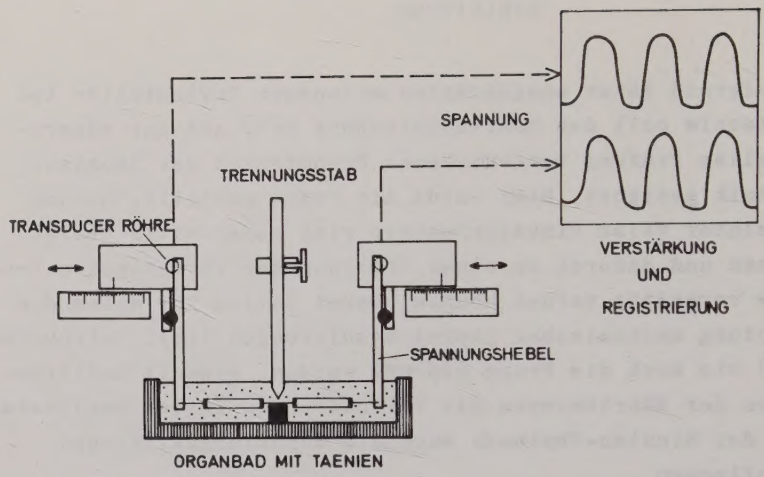


Abb.1. Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

ungefähre In-situ-Länge gedehnt. Bei dieser Anordnung sind die beiden Einzelpräparate nur noch mechanisch aneinander gekoppelt, die in situ vorhandene elektrische Koppelung benachbarter Stücke ist aufgehoben. Durch Abklemmen des Verbindungsfadens mit Hilfe eines Trennungsstabes konnte auch die mechanische Koppelung noch unterbrochen werden.

Die Spannung der Muskelpräparate wurde unter guter Wahrung der Isometrie über Stahlhebel auf zwei mechano-elektrische Transducer-Röhren (RCA-5734) übertragen. Zur Justierung und Verstellung der Länge konnte die Halterung von Spannungshebel und Transducer-Röhre entlang einer mm-Skala verschoben werden. Bei 5 Versuchen mit drei Präparaten wurden zwei Trennungsstäbe verwendet. Die Registrierung der Spannungen erfolgte über Direktschreiber der Fa.F.Schwarzer, München. In Abb. 2 und 3 sind das Organbad und die Gesamtanordnung photographisch dargestellt. Zur Temperierung wird das doppelwandige Organbad von einem Thermostaten aus durchströmt. Die Nährlösung wird gleichfalls im Vorratsgefäß tem-

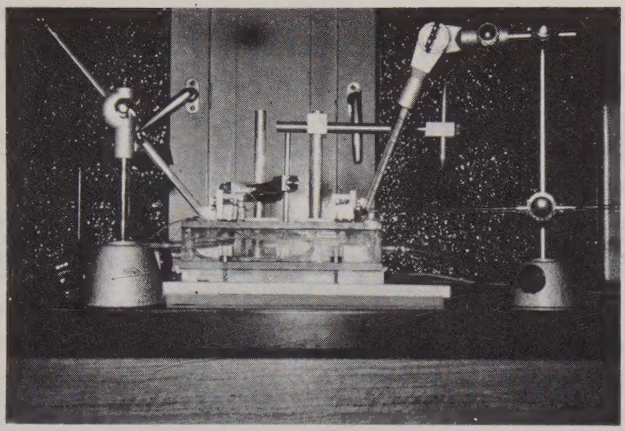


Abb.2. Photographische Abbildung des Organbads. In der Mitte sieht man den Trennungs - stab zum Festklemmen des Fadens, der die bei - den Taenien verbindet. Die beiden Thermometer am rechten und linken Ende des Organbads dienten in Vorversuchen zur Ausmessung des Temperaturgradienten.

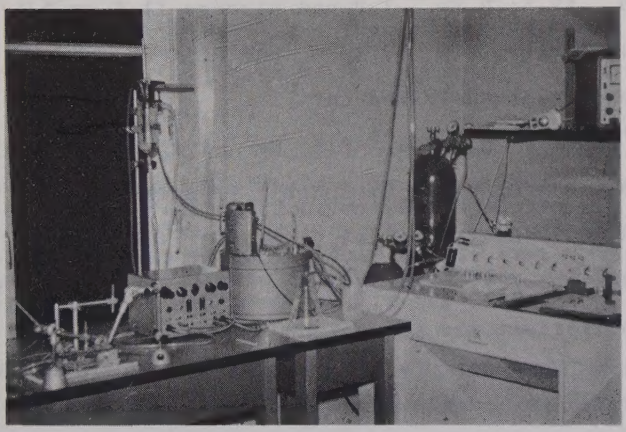


Abb.3. Photographische Darstellung der kompletten Versuchsanordnung. V.l.n.r.: Organbad, Versorgungsgerät für die Transducer-Röhren, darüber Vorratsflasche, dann Thermostat, Gasflaschen für die Äquilibrierung u. Direktschreiber.

periert und durch Verlegen der Zuleitung zum Organbad in einem stärkeren perfundierten Schlauch ständig auf der Experimentaltemperatur von 35° C gehalten. Die Perfusionsgeschwindigkeit der Meßkammer mit Nährlösung betrug etwa 5 ml/min, Temperaturgradienten in der Längsrichtung der Meßkammer lagen bei wenigen Zehntelgrad.

Für die Versuche wurden folgende modifizierte Krebslösungen verwendet (vgl. Krebs, 1950), deren pH-Wert bei 7,4 lag:

a) "Normallösung"

Na^+ 137; K^+ 5,9; Ca^{++} 2,5; Mg^{++} 1,2; Cl^- 124; HCO_3^- 25; $H_2PO_4^-$ 1,2 und Glucose 11,5 mmol/l;

in Vorratsflasche und Organbad äquilibriert mit: 95% O_2 und 5% CO_2

b) "CO_2-arme Lösung"

Na^+ 137; K^+ 5,9; Ca^{++} 2,5; Mg^{++} 1,2; Cl^- 136,5; HCO_3^- 12,5; $H_2PO_4^-$ 1,2 und Glucose 11,5 mmol/l;

äquilibriert mit: 97,5% O_2 und 2,5% CO_2

c) "Serumersatz-Salz-Lösung"

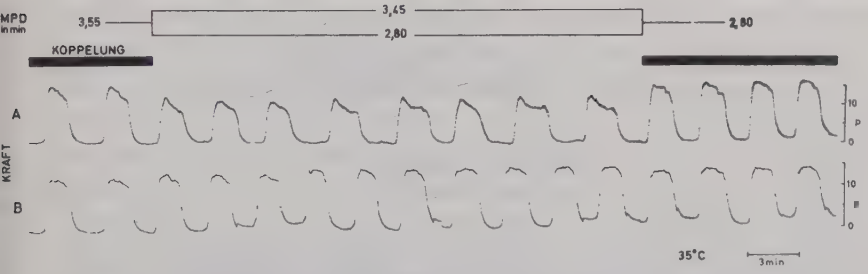
Na^+ 141; K^+ 5,9; Ca^{++} 2,5; Mg^{++} 1,2; Cl^- 107,2; HCO_3^- 25; $H_2PO_4^-$ 1,2; $C_3H_3O_3^-$ (Pyruvat) 4,9; $C_5H_8NO_4^-$ (Glutaminat) 4,9; $C_4H_2O_4^{--}$ (Fumarat) 5,4 und Glucose 11,5 mmol/l;

äquilibriert mit 95% O_2 und 5% CO_2

ERGEBNISSE

1) Normale Spontanaktivität der Taenia coli, mit und ohne mechanische Koppelung

Die normale Spontanaktivität ist, wie im Beispiel der Abb. 4, gekennzeichnet durch rhythmische Fluktuationen, die man nach den Periodendauern (1-3 min) als Minuten-Rhythmik bezeichnen kann. Aus gleichzeitigen Ableitungen der elektrischen Aktivität ist bekannt, daß die in Abb. 4 allein aufgezeichneten Fluktuationen der Spannungsentwicklung von entsprechenden Schwankungen der elektrischen Ak-



bb.4. Kurvenbeispiel für die Registrierung normaler Spontanaktivität zweier Taenienstücke mit anfänglicher und abchließender Koppelungsphase. Über der Kurve ist die Mittlere eriodendauer (MPD) einer gesamten Koppelungs- bzw. Entkoppeungsphase angegeben, d. h. die im Bild nicht dargestellten Teie der einzelnen Phasen gehen mit in die MPD ein.

tivität begleitet sind (Golenhofen, 1970; Golenhofen und v. Loh, 1970). In den Phasen der Spannungsminima herrscht in der Regel völlige elektrische Ruhe, während in der Phase gesteigerter Spannung regelmäßige Spike-Entladungen mit einer Vorzugsfrequenz von 1/sec (Sekunden-Rhythmus) abgeleitet werden können. Bei den minutenrhythmischen Wellen der Spannungsentwicklung handelt es sich also um tetanische

Kontraktionen. Wegen der strengen Korrelation zwischen der elektrischen und mechanischen Aktivität konnte für die hier geprüften Fragestellungen auf die Registrierung der elektrischen Erscheinungen verzichtet werden.

Im Beispiel der Abb. 4 verläuft die Minuten-Rhythmik bei beiden Präparaten in der Phase der Entkoppelung sehr ähnlich. Die geringe Frequenzdifferenz führt aber bei längerer Entkoppelung doch zu einer zunehmenden Phasenverschiebung, die nach Wiederherstellung der Koppelung sofort wieder ausgeglichen wird. Die Tatsache, daß nach Lösen der Koppelung beide Präparate unverzüglich ihre eigene Minuten-Rhythmik entfalten, demonstriert ihre "Beharrungstendenz" (vgl. v. Holst, 1939) und macht deutlich, daß unter den Bedingungen der Koppelung nicht etwa ein Präparat den Schrittmacher darstellt, und das andere Präparat nur passiv mitgenommen wird; vielmehr muß man die gekoppelten Phasen als eine durch mechanische Koppelungswirkung synchronisierte Aktivität zweier Präparate interpretieren, die beide eine volle Spontanaktivität besitzen. Aus den über den Kurven angeführten Werten der mittleren Periodendauern (MPD) wird erkenntlich, daß es in diesem Beispiel schwierig ist zu entscheiden, welches der beiden Präparate in der Phase der Koppelung die Führung übernimmt. Die erste Koppelungsphase entspricht mehr der Eigenfrequenz des langsameren Präparates A, die letzte dagegen mehr derjenigen des schnelleren Präparates B.

Ein so ähnlicher Verlauf der Minuten-Rhythmik in zwei Präparaten, wie in Abb. 4 gezeigt ist, stellt nur eine unter vielen Möglichkeiten dar. Durch die Variabilität der Minuten-Rhythmik ergibt sich eine Vielzahl verschiedener Kombinationen, die sich dann auch in der Art der Koppelung unterschiedlich verhalten.

2) Mittlere Periodendauer der Minuten-Rhythmik

Als Überblick über das Gesamtmaterial sind in der Abb. 5 die mittleren Periodendauern aller auswertbaren Versuchsabschnitte dargestellt, wobei jeweils eine gekoppelte Phase mit der unmittelbar darauf folgenden Phase der Entkoppelung als ein Versuchsabschnitt gewertet wurden. Auffällig ist dabei die größere Häufigkeit kurzer Periodendauern bei den proximalen im Vergleich zu den distalen Präparat-Anteilen. Als distale Abschnitte der Taenien wurden alle diejenigen

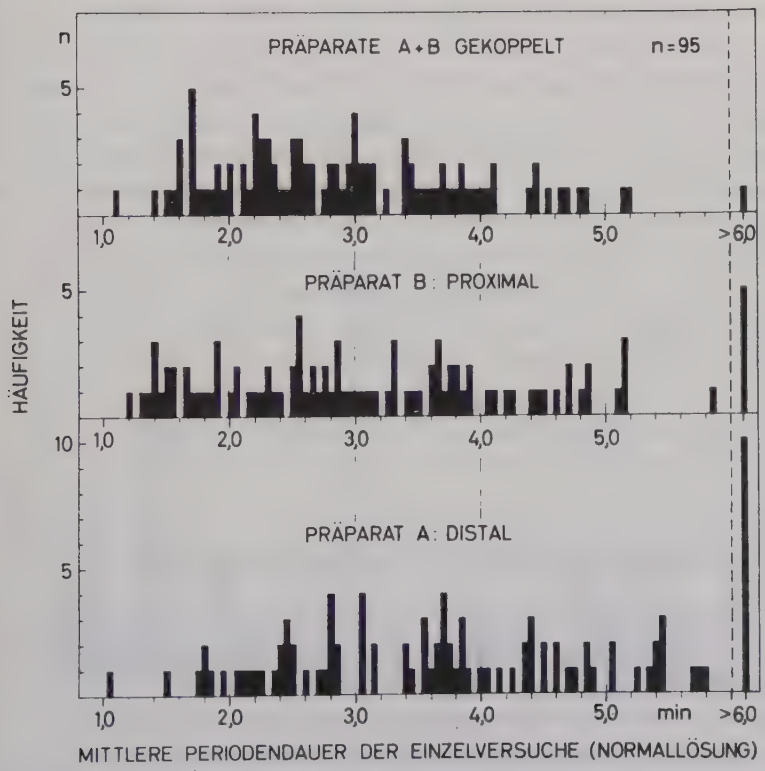


Abb.5. Häufigkeitsverteilung der mittleren Periodendauern (MPD) aller auswertbaren Versuchsabschnitte (Normallösung)

bezeichnet, die dem blinden Ende des Caecums näher gelegen waren. Die Kurve der Periodendauern bei Koppelung beider Präparate nimmt eine gewisse Zwischenstellung ein, die aber der Verteilung der proximalen Präparate doch etwas näher steht. Das kann als Hinweis darauf gewertet werden, daß bei mechanischer Koppelung zweier Präparate mit unterschiedlicher Eigenfrequenz das schnellere statistisch eine gewisse Führungsrolle übernimmt. Andererseits ist auffällig, daß sich gerade in den Fällen mit den höchsten Eigenfrequenzen von B diese hohe Frequenz bei Koppelung nicht voll durchsetzen kann. Es gibt also bei der Koppelung der Minuten-Rhythmik auch Kompromisse zwischen den Eigenfrequenzen der beteiligten Präparate.

Die dominierende Rolle ist überwiegend den proximalen Taenienstücken zugefallen. In den Untersuchungen von Templeton und Lawson (1931) am Hund erwies sich in der Regel der Ileocaecal-Bereich als Schrittmacher für die Aktivität der benachbarten Colonabschnitte. Im Zusammenhang mit diesen Befunden können unsere Ergebnisse als Hinweis darauf gewertet werden, daß der Ileocaecal-Bereich auch einen Ort bevorzugter Erregungsbildung für den Blinddarm darstellt. Vor einer endgültigen Aussage dieser Art müßte allerdings noch geprüft werden, ob leichte Längsgradienten in der Meßkammer eine Rolle spielen, da die Präparate A regelmäßig näher am Einfluß der Nährlösung lagen.

3) Gleitende Frequenzveränderungen der Minuten-Rhythmik

Für die Beurteilung der Koppelungswirkungen in Beziehung zur Eigenfrequenz der Einzelpräparate spielt die Frage nach der Stabilität der Eigenfrequenz eine wichtige Rolle. Deshalb wurde in 32 Versuchsabschnitten geprüft, wieweit sich die während einer 1. Koppelungsphase bestimmte mittlere Periodendauer verändert, wenn nach einer Phase der Entkoppelung (15 - 45 min) die Koppelungsphase wiederholt wird. In 22 Fällen blieb die mittlere Periodendauer währ. Koppel. im Ber. $\pm$0,5min

konstant, in jeweils 5 Fällen war sie um mehr als 0,5 min verkürzt bzw. verlängert. Das bedeutet, daß die Minuten-Rhythmik eine normale Variabilität besaß, aber keine systematische Frequenzveränderung zeigte.

4) Einteilung der Versuche nach dem Koppelungsverhalten

Das Koppelungsverhalten der Präparat-Paare erwies sich als abhängig von der Differenz der mittleren Periodendauer (MPD) der Einzelpräparate, was eine Gliederung der Ergebnisse nach diesem Gesichtspunkt erforderlich machte. Dadurch wurde erreicht, daß in unserer Aufstellung eine Gruppe mit gleichmäßigen, in der Frequenz ihrer Minuten-Rhythmik nur wenig voneinander abweichenden Taenienstücken von den Gruppen mit den größeren MPD-Differenzen abgegrenzt werden konnte. Abb. 6 gibt die Verteilung der Differenzen

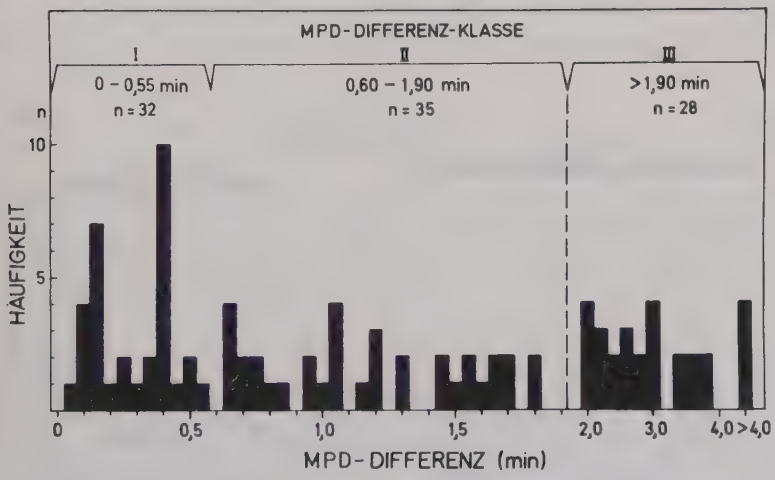


Abb.6. Häufigkeitsverteilung der MPD-Differenzen innerhalb der einzelnen Präparat-Paare während Entkoppelung, mit Gliederung in drei MPD-Differenz-Klassen.

der MPD wieder. Es zeigt sich, daß von den 95 ausgewerteten Abschnitten etwa ein Drittel, nämlich 32 in die Differenz-Klasse bis zu 0,55 min einschließlich fallen, 35 Abschnitte weisen eine Differenz zwischen 0,60 und 1,90 min, 28 eine solche über 1,90 min auf. Eine Prüfung der Beziehung zwischen der absoluten Größe der MPD und der Differenz der MPD hat ergeben, daß erwartungsgemäß eine positive Korrelation zwischen beiden Größen besteht.

Ein weiteres Klassifizierungsmerkmal ergibt sich aus den Unterschieden im Koppelungsverhalten. Wir haben dazu eine Gliederung in sieben Typen gewählt, wobei Typ 1 die stärkste Dominanz hoher Frequenzen bei Koppelung und Typ 7 als Gegenpol die stärkste Dominanz niedriger Frequenzen darstellt.

Als mittlerer Typ (Typ 4) läßt sich ein Verhalten abgrenzen, bei dem sich entweder die Eigenfrequenzen der Präparate A und B nicht nennenswert unterscheiden und diese Frequenz während Koppelung erhalten bleibt, oder bei Koppelung die mittlere Frequenz beider Einzelpräparate eingestellt wird (Abweichung der MPD von dem errechneten Mittelwert $\pm$0,1 min). Ein Beispiel für diesen Typ ist in Abb. 7 dargestellt.

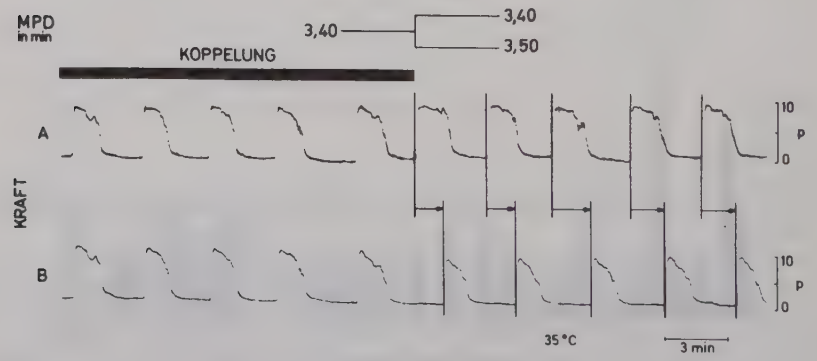


Abb.7. Beispiel für Koppelungstyp 4 : Beide Präparate behalten die Frequenz während Koppelung auch nach Entkoppelung unverändert bei. Die Pfeile markieren die Phasenverschiebung nach Entkoppelung. Erläuterungen zur Angabe der MPD vgl. Abb. 4.

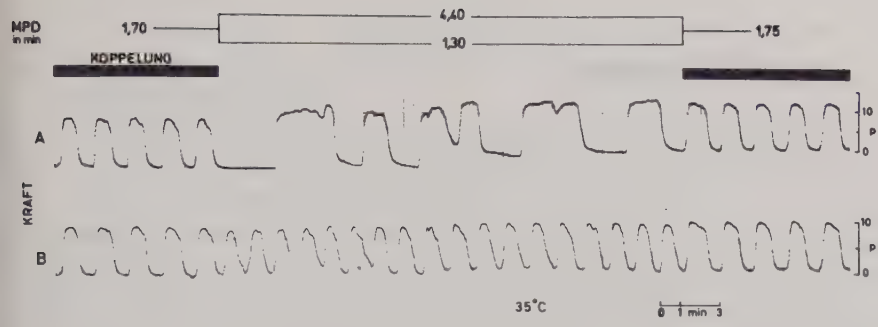


Abb.8. Kurvenbeispiel für den Koppelungstyp 3 : Die Frequenz während Koppelung liegt bei dieser Kompromißbildung näher der höheren Einzelfrequenz. Erläuterungen zur Angabe der MPD vgl.Abb.4.

Die nächsten beiden Koppelungstypen sind dadurch gekennzeichnet, daß es bei Koppelung zu einer Kompromißbildung zwischen beiden Präparaten kommt, wobei die Frequenz während Koppelung näher bei der höheren Einzelfrequenz (Typ 3; Beispiel in Abb. 8) oder bei der niedrigeren Frequenz liegen kann (Typ 5).

Ein Beispiel für ein anderes Koppelungsverhalten (Typ 2) gibt Abb. 9. Hier deckt sich der Verlauf während Koppelung

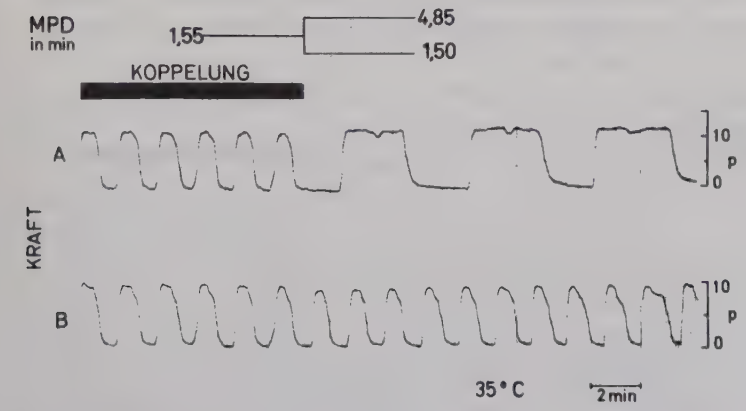


Abb.9. Beispiel für das Koppelungsverhalten vom Typ 2 : Das schnellere Taenienstück übernimmt während Koppelung die absolute Führung. Erläuterungen zur Angabe der MPD vgl. Abb. 4.

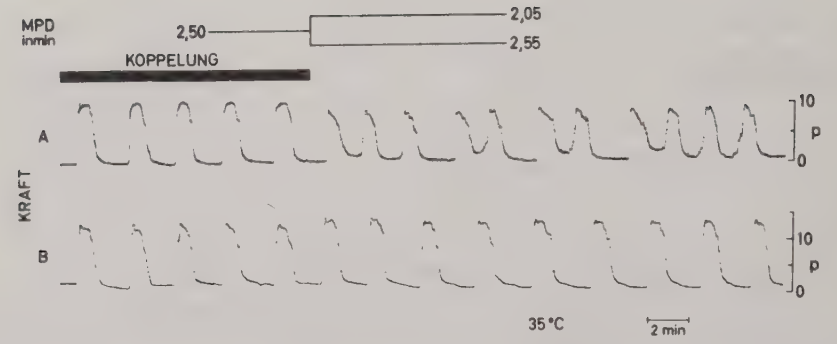


Abb.10. Beispiel für den Koppelungstyp 6 mit Führungsrolle des langsameren Präparates während Koppelung. Erläuterungen zur Angabe der MPD vgl. Abb. 4.

ganz mit dem Verhalten von Präparat B während Entkoppelung, d. h. das schnellere Präparat B übernimmt bei Koppelung die absolute Führung. Als Koppelungstyp 6 läßt sich das Verhalten im Beispiel der Abb. 10 abgrenzen, wo das langsamere Präparat die absolute Führungsrolle übernimmt.

Schließlich war es erforderlich, noch einen Typ 1 zu schaffen, bei dem die Frequenz während Koppelung höher liegt als in jedem Einzelpräparat (Abb. 11). Der umgekehrte Fall, eine langsamere Rhythmik während Koppelung, wurde einmal ge-

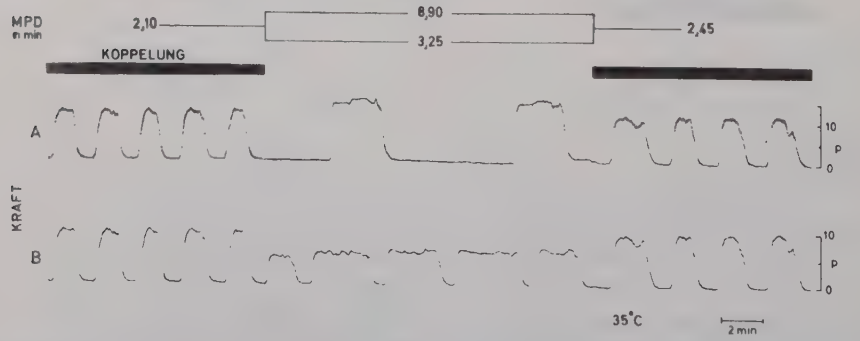


Abb.11. Beispiel für Koppelungstyp 1 : Die Frequenz während Koppelung ist höher als die Eigenfrequenz beider Einzelpräparate. Erläuterungen zur Angabe der MPD vgl. Abb. 4.

sehen (Typ 7), was aber im Rahmen der vorhandenen Variabilität nicht bewertet werden kann. In Tab.1. ist das Koppelungsverhalten der einzelnen Typen noch einmal übersichtlich zusammengestellt.

Tab.1. Beschreibung des Koppelungsverhaltens bei den verschiedenen Koppelungstypen.

Koppelungstyp	Koppelungsverhalten
1	Die Rhythmik bei Koppelung besitzt eine höhere Frequenz als die jeweiligen Einzelrhythmen
2	Die Rhythmik höherer Frequenz übernimmt bei Koppelung die absolute Führung
3	Bei Koppelung kommt es zu einem Kompromiß mit Dominanz der höherfrequenten Rhythmik
4	Bei Koppelung Einstellung der mittleren Frequenz beider Einzelpräparate bzw. Frequenzgleichheit in allen Abschnitten
5	Bei Koppelung resultiert ein Kompromiß mit Dominanz der niederfrequenteren Rhythmik
6	Die Rhythmik niedrigerer Frequenz übernimmt bei Koppelung die absolute Führung
7	Die Rhythmik bei Koppelung besitzt eine niedrigere Frequenz als die jeweiligen Einzelrhythmen

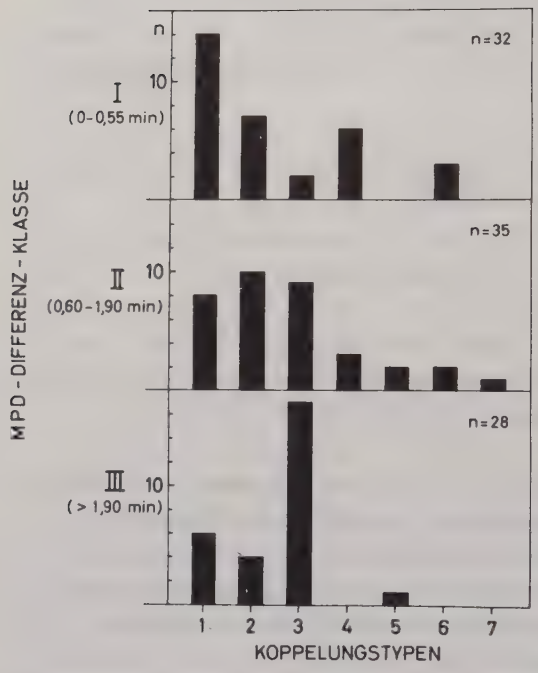


Abb.12. Häufigkeitsverteilung der Koppelungstypen innerhalb der gewählten MPD-Differenz-Klassen.

Die Verteilung aller Versuchsabschnitte auf die einzelnen MPD-Differenz-Klassen und Koppelungstypen ist in Abb. 12 dargestellt. Die Zuordnung zu einem bestimmten Koppelungstyp ist im Einzelfall nicht immer eindeutig zu treffen. So gliedert sich das Beispiel der Abb. 4 nach der üblichen Auswertung, wobei eine Koppelungsphase mit der folgenden freien Phase verglichen wird, in die Gruppe II/6. Würde man dagegen die freie Phase mit der nachfolgenden Koppelungsphase vergleichen, so würde dieser Abschnitt der Gruppe II/2 zuzuordnen sein. Besondere Schwierigkeiten ergeben sich vor allem dann, wenn die Periodendauern eine große Variabilität besitzen, oder wenn sich die Periodendauer sprunghaft und anhaltend ändert. Für letzteren Fall ist in der Abb. 13 ein Beispiel dargestellt. Wertet man, wie für die Einteilung der

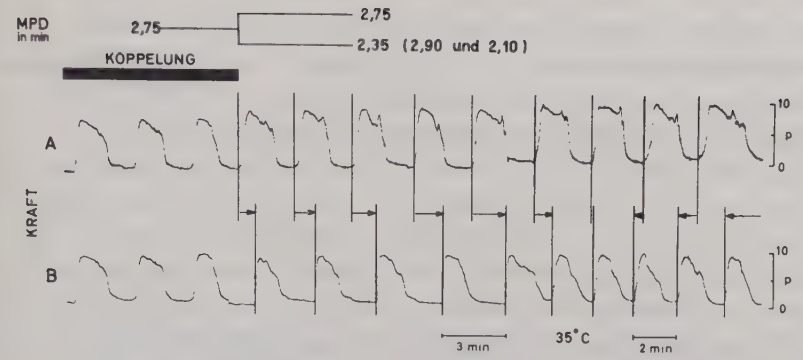


Abb.13. Die sprunghafte und anhaltende Frequenzänderung bei Präparat B documentiert die Interpretationsschwierigkeiten im Koppelungsverhalten. Die Pfeile markieren die Phasenverschiebung zwischen A und B. Erläuterungen zur Angabe der MPD vgl. Abb. 4. Für Präparat B sind hier zusätzlich noch die MPD-Werte für die Zeitabschnitte vor und nach dem Frequenzsprung gesondert in Klammern angegeben.

Abb. 12 geschehen, von der freien Phase nur den Anteil vor dem Frequenzsprung des Präparates B, so ordnet sich dieser Fall in die Gruppe I/2 ein. Würde man dagegen nach dem allgemeinen Auswertungsschema die MPD der gesamten freien Phase zugrunde legen, so würde dieser Fall in der Gruppe I/6 liegen.

Da sich bei dem großen Material Fehlurteile im Einzelfall weitgehend ausgleichen dürften, gibt die Zusammenstellung der Abb. 12 doch einen repräsentativen Überblick über das Gesamtmaterial. In der Regel wurden dabei Abweichungen der MPD ab 0,2 min als Unterschiede gewertet.

Folgende Tendenzen lassen sich aus diesem Überblick ablesen: Koppelungstyp 4 kommt in der I. Differenzklasse (0 - 0,55 min) am häufigsten vor. Die Führung durch das Präparat mit der kürzeren Periodendauer ist in den einzelnen Differenz-Klassen recht ausgewogen; am stärksten tritt dieser Typ 2 bei den mittleren MPD-Differenzen hervor. Völlig entgegengesetzte Positionen nehmen die beiden Koppelungstypen 1 und 3 ein. Während die Anzahl der Kompromiß-

bilder vom Typ 3 (mit Dominanz der kürzeren Pd) mit ansteigenden MPD-Differenzen deutlich zunimmt, weist der Typ 1, der die Fälle beinhaltet, die eine höhere Frequenz der gekoppelten als der einzelnen Präparate aufweisen, eine mit ansteigender MPD-Differenz abnehmende Tendenz auf.

Insgesamt läßt sich für alle Differenz-Klassen feststellen: Mit 9 von 95 Fällen kommt es bei nur rund 10% zu einem Übergewicht längerer Periodendauern (Typen 5 - 7). Mit ca. 80% zeigt dagegen die überwiegende Mehrheit der Versuchsabschnitte ein Koppelungsverhalten, das durch Dominanz der kürzeren Periodendauern (Typen 1 - 3) bestimmt ist. Diese Linksverschiebung wird in unserer Zusammenstellung auch im Hinblick auf die verschiedenen MPD-Differenz-Klassen besonders deutlich: Die I. Klasse weist innerhalb der Koppelungstypen 1 bis 3 die stärkste Polarisierung "nach links" auf, d. h. Typ 1 ist am häufigsten. In der II. Klasse ist die Verteilung ausgewogen, während bei den MPD-Differenzen über 1,90 min eine Bevorzugung des 3. Koppelungstyps erfolgt. Bei hohen Differenzen neigen die Präparate also dazu, einen Kompromiß einzugehen, der durchweg von dem Präparat schnellerer Rhythmik geprägt wird.

5) Beharrungstendenz und präautomatische Pause

Das von v. Holst in seiner Arbeit über die relative Koordination (v. Holst, 1939) formulierte und schon weiter oben erwähnte Phänomen der Beharrungstendenz soll hier wieder aufgegriffen und näher untersucht werden. V. Holst definierte die Beharrungstendenz als das Bestreben eines jeden Rhythmus, seine Eigenfrequenz fest beizubehalten. Auf unsere Untersuchungen bezogen, stellt sich die Frage, wieweit diese Beharrungstendenz eines jeden Präparates auch während Koppelung des Paares erhalten bleibt. In Kapitel 4) wurde zwar ein Koppelungstyp abgegrenzt, der während Koppelung eine Führung durch das Präparat mit der kürzeren

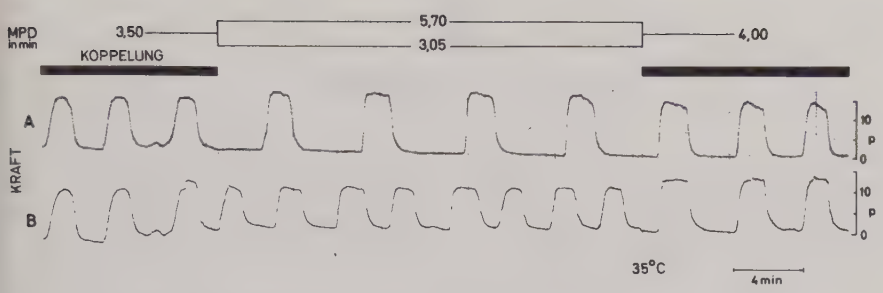
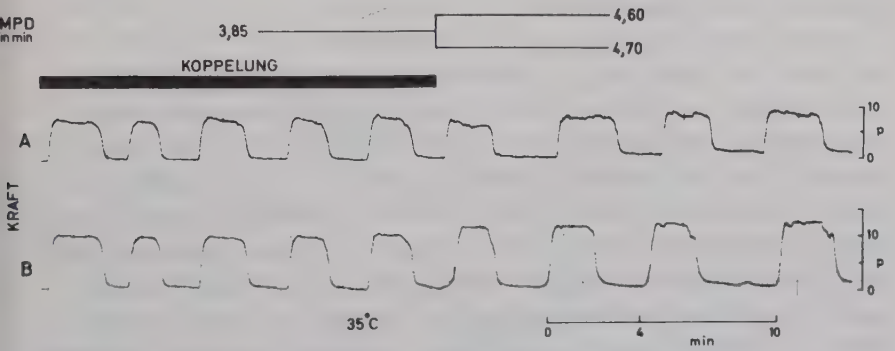


Abb.14. Weiteres Beispiel für Koppelungstyp 3, bei dem beide Einzelpräparate eine sehr gleichmäßige Eigenfrequenz aufweisen. Erläuterungen zur Angabe der MPD vgl. Abb. 4 .

Periodendauer beschreibt, dabei wird aber keine Aussage darüber gemacht, inwieweit nun das "geführte" Präparat seine Frequenz aufgibt bzw. auf ihr beharrt. Das Beispiel der Abb.14 zeigt, wie auch die Abb. 8, 9 und 11, wie nach dem Ende der Koppelungsphase die Aktivität der einzelnen Präparate in der jeweiligen Eigenfrequenz fortgesetzt wird. Das kann sich für die Rhythmik mit den längeren Periodendauern in der Weise äußern, daß es dort zu unterschiedlich langen, im Minutenbereich liegenden Inaktivitätsintervallen kommt.



bb.15. Weiteres Beispiel für Koppelungstyp 1. Entkoppelung 1 min nach Ende der letzten Aktivitätswelle, mit sofortigem Einetzen der Aktivität nach Entkoppelung. Erläuterungen zur Angabe der MPD vgl. Abb. 4.

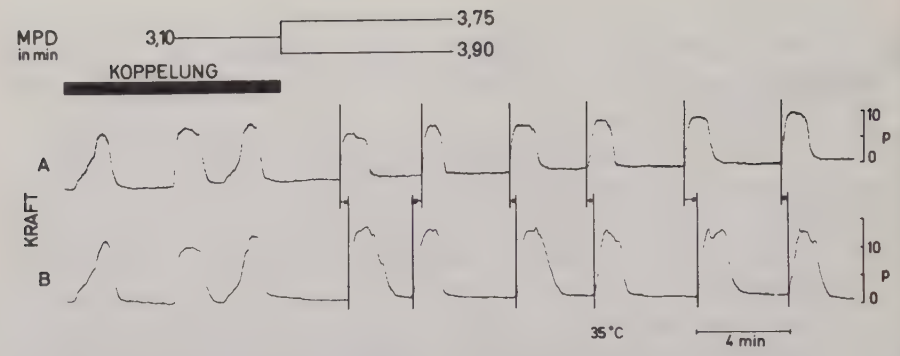


Abb.16. Koppelungsverhalten von Typ 1, mit längerer Pause zwischen Entkoppelung und Einsetzen der nächsten Aktivitätswellen. Erläuterungen zur Angabe der MPD vgl. Abb. 4 .

Die Beispiele der Abb. 15 und 16 zeigen, daß auch der Zeitpunkt der Entkoppelung für die Fortführung der Einzelrhythmen von Bedeutung ist. Wird nicht gleich nach der letzten gemeinsamen Aktion entkoppelt (Abb. 15), beginnen die beiden Präparate mehr oder weniger unmittelbar ihre eigene Minuten-Rhythmik. Bei sofortiger Entkoppelung nach der letzten Aktivitätswelle (Abb. 16) wird ein bezüglich seiner Dauer von den Einzelfrequenzen abhängiges Inaktivitätsintervall in die Entkoppelungsphase hineingetragen.

Nur in ganz wenigen Fällen ergaben sich Anhaltspunkte dafür, daß bei Koppelung die Aktivität eines Präparates durch die Dominanz des anderen unterdrückt werden kann und nach Entkoppelung erst verzögert wieder einsetzt. Das deutlichste Beispiel für ein solches Verhalten ist in Abb. 17 dargestellt. In Analogie zu den Beobachtungen beim Herzmuskel könnte man dieses überlange Intervall beim Präparat A nach Entkoppelung als "präautomatische Pause" bezeichnen. Es muß aber betont werden, daß die Zurückdrängung der Automatie einer Taenie durch Aufzwingen einer schnelleren Aktivität nur sehr schwach ausgebildet ist. Im gesamten Material finden sich nur noch drei weitere Fälle mit Andeutung einer präautomatischen Pause.

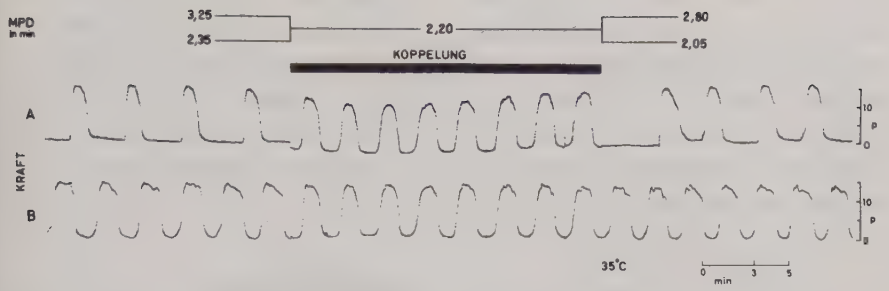


Abb.17. Beispiel für ein längeres aktivitätsfreies Intervall, das als "präautomatische Pause" interpretiert werden könnte. Erläuterungen zur Angabe der MPD vgl. Abb. 4 .

6) Synchronisation durch Koppelung

Abb. 18 läßt erkennen, daß schon wenige gekoppelte Aktionen - wahrscheinlich schon eine einzige - genügen, um eine Synchronisation mit anhaltendem Ausgleich einer zuvor bestehenden Phasenverschiebung eines Präparates auszulösen. Da in diesem Beispiel beide Präparate eine sehr langsame und zugleich sehr ähnliche Eigenfrequenz besitzen, läßt sich hierbei der mechanische Koppelungseffekt besonders deutlich

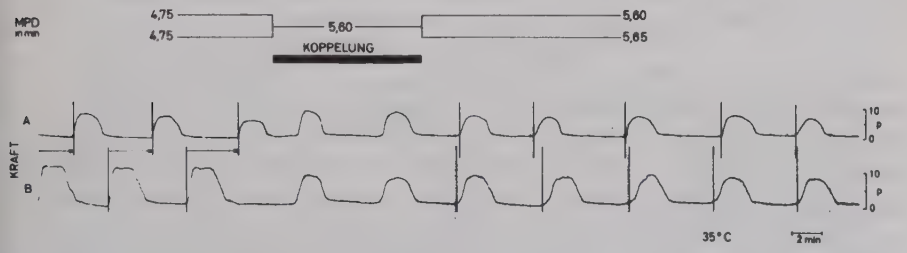


Abb.18. Beispiel für das Verhalten zweier Präparate mit gleicher, sehr niedriger Eigenfrequenz nach kurzfristiger Koppelung. Erläuterungen zur Angabe der MPD vgl. Abb. 4 .

demonstrieren. In früheren Versuchen war schon von Golenhofen (1964/65) der Nachweis erbracht worden, daß sich die Taenia coli durch rhythmische Dehnungen in einen, der Eigenfrequenz ähnlichen, vorgegebenen Rhythmus hineinziehen läßt. Unser Ergebnis bestätigt so die von Golenhofen später (Gol., 1970) diskutierte Vermutung, daß allein schon durch mechanische Koppelungswirkungen eine recht gute Synchronisation der verschiedenen Präparate erreicht werden kann.

7) Der Einfluß CO_2-armer Lösung auf das Koppelungsgeschehen

Eine sprunghafte Senkung der CO_2-Spannung in der Nährlösung führt bei konstantem extrazellulärem pH-Wert zu einer Steigerung der Aktivität mit Verkürzung der Aktionswellen wie auch der minutenrhythmischen Pausen. Häufig kommt es zu initialer oder genereller Daueraktivität (Wienbeck et al., 1968; Golenhofen, 1970). In mehreren Versuchen mit insgesamt 21 Abschnitten sollte die Bedeutung dieser Lösung hinsichtlich einer etwaigen größeren Einheitlichkeit der Minuten-Rhythmik im Koppelungsgeschehen geprüft werden. Einen einleitenden Uberblick mit dem Vergleich zwischen CO_2-armer und Normallösung gibt die Tab. 2.

Tab.2. Die Wirkungen der CO_2-armen Lösung auf die Minuten-Rhythmik im Vergleich zur Normallösung

Beim Wechsel von der	Normal- zur CO_2-armen Lösung	CO_2-armen zur Normallösung
PD werden kürzer	8 x	1 x
PD werden länger	3 x	7 x
PD bleiben gleich	1 x	1 x
Anzahl d. Vers.-Abschn.	12	9
Initiale Daueraktivität	5 x	
Kurzzeit. Inaktivität		6 x

(PD = Periodendauer)

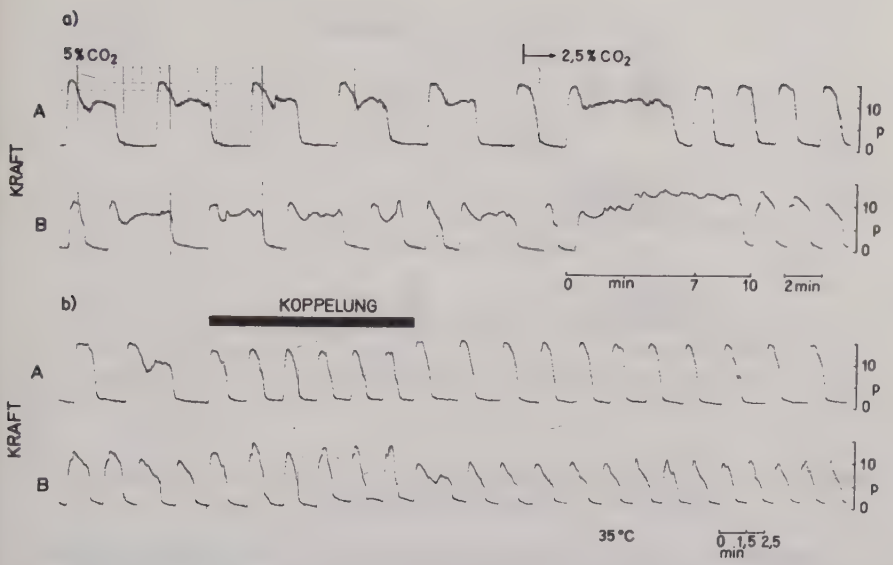


Abb.19. Kurvenbeispiel für die Wirkung CO_2-armer Lösung. Die PD wird verkürzt, das Koppelungsverhälten bleibt unverändert.

Die Abnahme der Periodendauer äußert sich fast überwiegend mit einer zunächst oft mehr als 5 min andauernden Aktivitätsphase, während es bei den Umschaltungen auf Normallösung gern zu längeren Inaktivitätsintervallen kommt. Ein Beispiel für die Verkürzung der Periodendauer nach Senkung des CO_2-Partialdruckes gibt Abb. 19. Im Koppelungsverhalten (Abb. 19b) bestehen keine grundsätzlichen Unterschiede.

Das Diagramm der Abb. 20 faßt die Summe der Versuchsergebnisse in einer Häufigkeitsverteilung der MPD zusammen. Ins Auge springt die gute Übereinstimmung der einzelnen Präparat-Anteile untereinander wie auch in Gegenüberstellung zu den Werten der Koppelung. Nur noch erahnt werden kann hier die leichte Tendenz der distalen Abschnitte zu längeren Periodendauern. Die größere Einheitlichkeit der Periodendauer kommt auch darin zum Ausdruck, daß sich bei einer Einteilung in MPD-Differenz-Klassen gemäß Abb. 6 mehr als die Hälfte der Werte in der Differenzklasse I befindet.

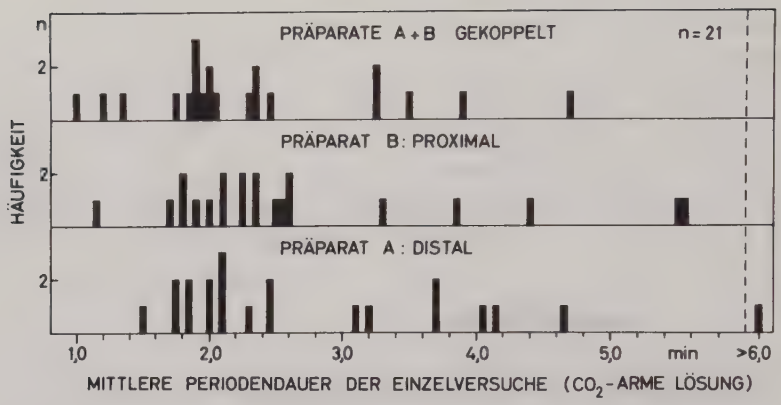


Abb.20. Häufigkeitsverteilung der mittleren Periodendauer (MPD) bei CO_2-armer Lösung.

Ordnen wir nun die Versuchsergebnisse nach MPD-Differenz-Klassen und Koppelungstypen entsprechend der Abb. 12, so ergibt sich folgende Bilanz (Tab. 3):

Tab.3. Das Koppelungsverhalten bei Verwendung der CO_2-armen Lösung (vgl. Abb. 12 und Tab. 1).

MPD-Differenz-Klasse	Häufigkeit bei Koppelungstyp: 1	2	3	4	5	6	7
I. (n = 12)	4 x	4 x		3 x		1 x	
II. (n = 8)	3 x	3 x		2 x			
III. (n = 1)			1 x				

Bemerkenswert ist die gute Übereinstimmung der Koppelungstypen in den ersten beiden Differenz-Klassen, also bei einer MPD-Differenz von 0 bis 1,90 min. Dabei ist die Polarisierung "nach links" in diesen Klassen sehr ausgeprägt; Kompromißbilder, selbst mit Dominanz der kürzeren Periodendauer (Typ 3) kommen hier allerdings überhaupt nicht vor.

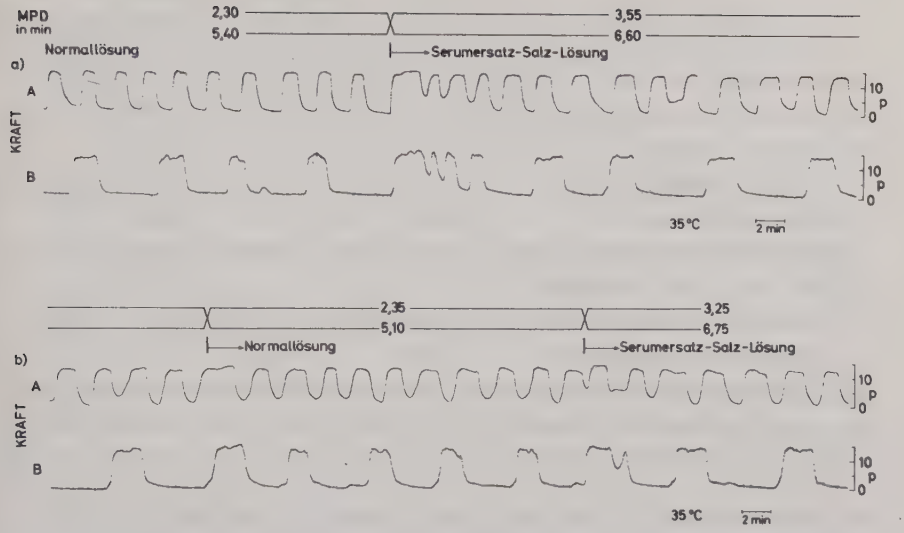


Abb.21. Die Wirkung der Serumersatz-Salz-Lösung besteht in einer Verlängerung der Periodendauer, mitunter auch in einer Zunahme der Kraftentwicklung.

8) Die Bedeutung der Serumersatz-Salz-Lösung für Minuten-Rhythmik und Koppelungswirkungen

In einer weiteren kleinen Versuchsserie (8 Versuche) wurde diese Lösung, bei der ein gewisser Anteil von Cl-Ionen durch Ionen von Aminosäuren ersetzt wurden, verwendet; zum Teil im Vergleich zur Normallösung. Ihre Effekte sollten im Hinblick auf eine mögliche Vereinheitlichung der Minuten-Rhythmik wie auch der daraus resultierenden Wirkungen auf die mechanische Koppelung von Präparaten glatter Muskulatur bewertet werden. Das Beispiel der Abb. 21 zeigt uns einen für die Serumersatz-Salz-Lösung typischen Kurvenabschnitt. Unter ihrem Einfluß kommt es zu einer Verlängerung aller Periodendauern, teils in Verbindung mit einer Zunahme der Kraftentwicklung. In der Tab. 4 sind die entsprechenden Zahlen zusammengestellt:

Tab.4. Die Wirkungen der Serumersatz-Salz-Lösung auf die Minuten-Rhythmik im Vergleich zur Normallösung

Bei Umschaltung von	Normal- auf Serumersatz-Salz-Lösung	Serumersatz-Salz- auf Normallösung
PD werden kürzer	2 x	5 x
PD werden länger	11 x	2 x
PD bleiben gleich	2 x	2 x
Anzahl der Vers.-Abschn.	15	9
Initiale Daueraktivität	6 x	
Kurzzeitige Inaktivität	3 x	

(PD = Periodendauer)

Mit der Tendenz zu längeren Periodendauern besteht oft zugleich eine solche zu Inhomogenität der Minuten-Rhythmik, was allerdings nicht ausschließt, daß Präparate, die in der Vorzugsfrequenz von 1 - 3 min und mit nur geringen MPD-Differenzen tätig sind, nach Lösungswechsel eine gleichermaßen einheitliche Rhythmik beibehalten (Abb. 22). Auch bei dieser Lösung kommt es des öfteren zu initialen Daueraktivitäten, die jene bei der CO_2-armen Lösung an Länge noch übertreffen können. Allerdings wurde bei dem Wechsel zur Serumersatz-Salz-Lösung auch dreimal ein längeres aktivitätsfreies Intervall gesehen, ehe die Präparate ihre Aktivität in veränderter Rhythmik fortsetzen.

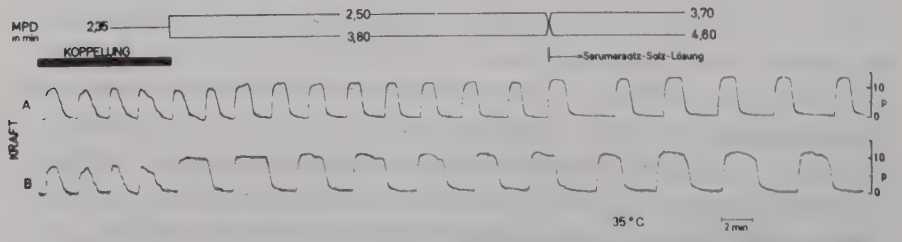


Abb.22. Beispiel für die Beibehaltung einer gleichmäßigen Minuten-Rhythmik mit reduzierter Frequenz nach Gabe von Serumersatz-Salz-Lösung. Erläuterungen zur Angabe der MPD vgl. Abb. 4 .

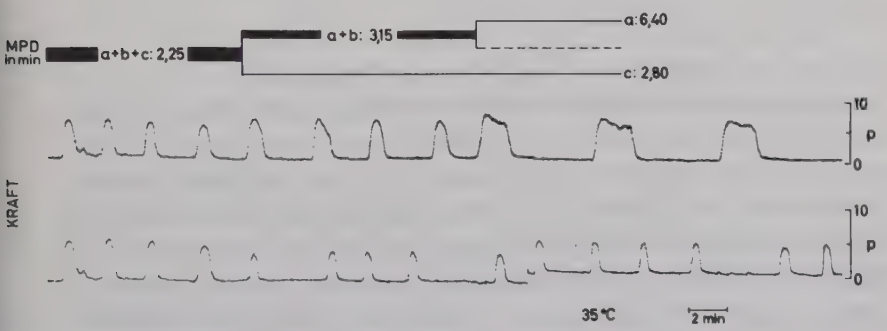
Die Verteilung der Koppelungstypen innerhalb der verschiedenen MPD-Differenz-Klassen ist in Tab. 5 zusammengestellt. Die geringe Fallzahl erlaubt keine allgemeinen Schlüsse.

Tab.5. Das Koppelungsverhalten bei Verwendung der Serumersatz-Salz-Lösung (vgl. Abb. 12 und Tab. 1).

MPD-Differenz-Klasse	Häufigkeit bei Koppelungstyp: 1	2	3	4	5	6	7
I. (n = 7)	1 x	3 x		3 x			
II. (n = 3)				1 x	1 x		1 x
III. (n = 2)				1 x	1 x		

9) Koppelung mit drei Taenien

In der oben beschriebenen veränderten Versuchsanordnung mit zwei Trennungsmöglichkeiten, in der wahlweise die mechanische Aktivität von 3 Taenienstücken gemeinsam oder getrennt



bb.23. Beispiel eines Koppelungsversuchs mit drei Einzelpräparaten (a, b, c). Erster Abschnitt: alle Präparate gekoppelt; ittlerer Abschnitt: untere Kurve von Präparat c, obere von a + b ekoppelt; letzter Abschnitt: obere Kurve von a allein, untere von allein. Die Mittlere Periodendauer (MPD) ist über den Kurven eingetragen.

erfaßt werden konnte, wurden schließlich noch 5 Versuche vorgenommen. Die Abb. 23 gibt ein Beispiel aus dieser Serie wieder, die insgesamt eine ähnlich große Variabilität wie die der Doppelpräparate aufwies. In dem hier demonstrierten Versuchsabschnitt wird die durchweg vorhandene Tendenz zu kürzeren Periodendauern, wenn Einzelpräparate mit jeweils längeren Periodendauern aneinander gekoppelt und registriert werden, besonders deutlich. Zugleich mit den kürzeren Periodendauern kommt es auch zu einer größeren Einheitlichkeit der Minuten-Rhythmik.

DISKUSSION

a) Zur Kopplungswirkung am glatten Muskel.

Registriert man die Spannungsentwicklung einer isolierten Taenia coli unter rhythmischer Dehnung variabler Frequenz, so finden sich "Resonanz-Effekte" bei bestimmten Vorzugsfrequenzen, die darauf hindeuten, daß auch für die Funktion in situ mechanische Koppelungswirkungen zwischen verschiedenen Muskelabschnitten eine wichtige Rolle spielen (Golenhofen 1965) Dies konnte jetzt durch Verknüpfung zweier Taenienpräparate im Organbad direkt belegt werden.

b) Zum Mechanismus der Erregungsausbreitung.

Hinsichtlich der Erregungsausbreitung im glatten Muskel werden grundsätzlich nervale, chemische, elektrische und mechanische Mechanismen diskutiert (Prosser, 1962). Während die Bedeutung der elektrischen Mechanismen gut belegt ist (Holman, 1968), wurden die mechanischen Faktoren in der neueren Literatur weniger beachtet. Prosser (1962) konnte nachweisen, daß der Mechanismus der schnellen Erregungsausbreitung (um 10 cm/sec) elektrischer Natur ist. Das schließt aber nicht aus, daß unter anderen Funktionsbedingungen auch mechanische Faktoren von Bedeutung sind. In unseren Versuchen wurden zur Prüfung der mechanischen Faktoren alle an-

deren Koppelungsmechanismen zwischen den beiden Taenienpräparaten ausgeschaltet. Auf diese Weise ließ sich zeigen, daß bei der Koordination langsamer Rhythmen mechanische Koppelung eine wichtige Rolle spielt.

c) Zum Phänomen einer präautomatischen Pause.

Bedingt durch die Ergebnisse einiger Einzelversuche, in denen nach den jeweiligen Koppelungsphasen ein überlanges Inaktivitätsintervall verzeichnet werden konnte, schien ein Vergleich mit der präautomatischen Pause am Herzen gerechtfertigt. Da dieses Phänomen aber in der großen Zahl von Versuchen nur sehr selten und in diesen wenigen Fällen auch nur sehr schwach ausgeprägt war, ist der Schluß berechtigt, daß bei der Taenia coli des Meerschweinchens jeder Abschnitt eine volle myogene Automatie besitzt.

ZUSAMMENFASSUNG

In 64 Versuchen wurde an isolierten Präparatpaaren von glatter Muskulatur (Taenia coli des Meerschweinchens), deren Spontanaktivität gemeinsam oder getrennt registriert werden konnte, untersucht, welche Wechselwirkungen zwischen der Minuten-Rhythmik der beiden einzelnen Präparate bestehen. In den Koppelungsphasen verläuft die Aktivität beider Präparate synchron, während in den Entkoppelungsphasen die Eigenrhythmen der Einzelpräparate zu erkennen sind.

Zur Gliederung des Gesamtmaterials wurden die einzelnen Versuchsabschnitte nach der Differenz der mittleren Periodendauern (MPD) der Einzelpräparate in drei Klassen eingeteilt (Differenz-Klassen I - III). Nach dem Verhalten während Koppelung beider Präparate wurden ferner 7 Koppelungstypen unterschieden, wobei Typ 1 die stärkste Tendenz zur hohen Frequenz und Typ 7 die stärkste Tendenz zur niedrigen Frequenz während Koppelung, beurteilt in Relation zur Eigenfrequenz der Einzelpräparate, bezeichnet. Werden zwei Präparate verschiedener Eigenfrequenz miteinander gekoppelt,

so kann die Frequenz während Koppelung dem Mittelwert beider Einzelfrequenzen entsprechen (Typ 4), sie kann über der mittleren Frequenz, aber noch unter der höheren Einzelfrequenz liegen (Typ 3), sie kann gleich der höheren Einzelfrequenz sein (Typ 2) oder über der höheren Einzelfrequenz liegen (Typ 1). Die entsprechenden Typen 5 - 7 zur langsamen Seite hin sind sehr selten (9 von 95 Fällen). Auch der mittlere Typ (Typ 4) wurde nur neunmal in 95 Fällen gesehen. Die überwiegende Anzahl der Fälle (77 aus 95) verteilt sich ziemlich gleichmäßig auf die drei Typen (1 - 3) mit Überwiegen der Tendenz zu hoher Frequenz.

Die zusätzlich verwandten Nährlösungen (CO_2-arme Lösung, Serumersatz-Salz-Lösung) brachten für das Koppelungsverhalten keine neuen Gesichtspunkte. Von der CO_2-armen Lösung war schon zu erwarten, daß es unter ihrem Einfluß überwiegend zu kürzeren Periodendauern und damit verbunden zu oft größerer Einheitlichkeit der Minuten-Rhythmik kam. Die Serumersatz-Salz-Lösung führte dagegen zu eher inhomogener Spontanaktivität mit längeren Periodendauern und teilweise größerer Kraftentwicklung.

Für das Zusammenwirken der einzelnen Muskelabschnitte im Minuten-Rhythmus der intestinalen glatten Muskulatur lassen sich somit Regeln aufdecken, die von denen bei der Koordination schnellerer Rhythmen (z.B. Herz) erheblich abweichen, und die das Verständnis der normalen Motorik des Gastrointestinaltraktes fördern können.

Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt (Go 130/13).

Literaturverzeichnis

Golenhofen, K.: Rhythmische Dehnung der glatten Muskulatur vom Blinddarm des Meerschweinchens. Pflügers Arch. ges. Physiol. 284, 327-346 (1965).

-- Slow rhythms in smooth muscle (minute-rhythm). In: E. Bülbring et al.(Ed.): Smooth muscle, pp. 316-342. London: Edward Arnold Ltd. 1970.

-- v. Loh, D.: Elektrophysiologische Untersuchungen zur normalen Spontanaktivität der isolierten Taenia coli des Meerschweinchens. Pflügers Arch. 314, 312-328 (1970).

Holman, M. E.: Introduction to electrophysiology of visceral smooth muscle. Handbook of Physiology, Alimentary canal IV, 1665-1708. Amer. Physiol. Soc., Washington, D.C. 1968.

Holst, E. v.: Die relative Koordination als Phänomen und als Methode zentralnervöser Funktionsanalyse. Ergebn. Physiol. 42, 228-306 (1939).

Krebs, H. A.: Body size and tissue respiration. Biochim. biophys. Acta (Amst.) 4, 249-269 (1950).

Prosser, C. L.: Conduction in nonstriated muscles. Physiol. Rev. 42, Suppl. 5, 193-206 (1962).

Templeton, R. D. u. Lawson, H.: Studies in the motor activity of the large intestine. I.Normal motility in the dog, recorded by the tandem balloon method. Am. J. Physiol. 96, 667-676 (1931).

Wienbeck, M., Golenhofen, K. u. Lammel, E.: Der Effekt von $C\theta_2$ auf die Spontanaktivität von isolierter glatter Muskulatur (Taenia coli des Meerschweinchens). Pflügers Arch. ges. Physiol. 300, R 78 (1968)

Herrn Professor Dr. med. Klaus Golenhofen gilt mein aufrichtiger Dank für die Überlassung von Thema und Arbeitsplatz, für seine mannigfachen Anregungen und die freundliche Unterstützung im Verlauf der Arbeit.

Außerdem danke ich den Damen Schneider, Behrens und Händler für die Hilfe bei der Anfertigung der Abbildungen.

LEBENSLAUF

Am 19. Juni 1944 wurde ich in Breslau als sechstes Kind des Hoteliers Carl-Adolf Becker und seiner Ehefrau Susi, geb. Riedel geboren. Da meine Eltern im weiteren Verlauf des Krieges ums Leben kamen, wurde ich 1948 von Herrn Oberbaurat Dipl.-Ing. Heinrich Riemasch und seiner Frau Margarete aus Idstein im Taunus an Kindes Statt angenommen. 1950 wurde ich ebenda eingeschult, wechselte 1954 zur Mittelschule über, um zwei Jahre später an dem Aufbaugymnasium Idstein meine Schulausbildung fortzusetzen. 1963 legte ich an dieser Schule die Reifeprüfung ab, die auch das "Große Latinum" umfaßte. Im Anschluß daran begann ich, an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt Jura zu studieren. Da ich in den Anfangssemestern über das Fach Gerichtsmedizin meine Schwäche für die Humanmedizin entdeckte, immatrikulierte ich mich in diesem Fach Anfang 1965 an der Philipps-Universität zu Marburg. Im März 1966 bestand ich das Vorphysikum, im September 1967 das Physikum und im Juni 1971 das Staatsexamen (Note: Sehr gut). Während der klinischen Semester habe ich mich zum einen als Tutor tatkräftig an der Ausbildug der vorklinischen Medizinstudenten beteiligt, zum anderen absolvierte ich zwei Auslandsfamulaturen in Paris und Athen (Gastro-Enterologie und Pädiatrie).
Seit 1. September 1971 bin ich als Medizinalassistent am Physiologischen Institut der Universität Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Frankfurt:

Abraham, Biedenkopf, Claß, Coing, Erler, Gerchow, Kaufmann, Kronstein, Luff, Mallmann, Müller-Freienfels, v. Münch, Peter, Preiser, Schlochauer, Simitis, Wiethölter.

in Marburg:

Beckmann, Berendes, Blum, Bommer, Brück, Buchholz, Cleve, Dimroth, Dölle, Ehrhardt, Exner, Friedrich, Gedigk, Golenhofen, Graul, Grüter, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Hensel, Henssen, Herfahrt, Herrmann, Hettler, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hort, Jacob, Kamke, Karlson, Knauff, Koransky, Kreutz, Kunz, Linneweh, Lübbers, Lütcke, Mahr, Mann, Mannheim, Martini, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Milbradt, Neswetha, Neurath, Nocke, Oehmig, Petry, Pots, Reim, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schiff, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmitz-Moormann, Schrappe, Schwaiger, Seidel F., Seidel W., Siegert, Siess, Solcher, Spiegelberg, Staib, v. Stosch, Straub, Streicher, Strohmeyer, Vogt, Voss, Walcher, Zilliken.